

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 K 7/64		C 0 7 K 7/64	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/00		A 6 1 P 7/02	4 H 0 4 5
A 6 1 P 7/02		9/10	
9/10			1 0 1
	1 0 1	19/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2000-539049(P2000-539049)	(71)出願人	メルク パテント ゲゼルシャフト ミツト ベシュレンクテル ハフトング Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラッセ 250
(86)(22)出願日	平成10年12月9日(1998.12.9)	(72)発明者	マイアー、ヤーク ドイツ連邦共和国 デー-63329 エーガルスバッハ シュイラーシュトラッセ 82
(85)翻訳文提出日	平成12年6月13日(2000.6.13)	(74)代理人	弁理士 金田 暢之 (外2名)
(86)国際出願番号	PCT/EP98/08003		
(87)国際公開番号	WO99/31126		
(87)国際公開日	平成11年6月24日(1999.6.24)		
(31)優先権主張番号	197 55 800.3		
(32)優先日	平成9年12月16日(1997.12.16)		
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, US		
		最終頁に続く	

## (54)【発明の名称】 シクロペプチド誘導体

## (57)【要約】

本発明は、式 I :  $R-Q-X \cdots I$  の化合物及びそれらの塩類〔式中、Rは、シクロ-(Arg-Gly-Asp-Z)であって、その際Zはその側鎖でQと結合しているか、あるいは、Qが存在しないときはXに結合しており、Qは、存在しないか、あるいは、 $-[CO-R^1-NH-]_n$ 、 $-[NH-R^1-CO-]_n$ 、 $-[CO-R^1-CO-]_n$ 、 $-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n$ 、 $-(NH-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-CO-)_n$ 、 $-(NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CO-)_n$ 。または $-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n$ 、 $-[CO-R^1-NH-]_n$ であり、Xは、 $-CO-CH=CH_2$ 、 $-CO-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-NH-CH=CH_2$ 、 $-NH-C(CH_3)=CH_2$  または $-NH-C(CH_3)_2-SR^{10}$ であり、Zは、互いに独立なアミノ酸残基、あるいはジ-またはトリペプチド残基であり、前記アミノ酸は互いに独立に、Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Homo-Phe, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Phg, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val またはMからなる群から選択され、上述のアミノ酸は誘導体化されていてもよく、かつ、それらアミノ酸残基は、 $\alpha$ -アミノ基と $\alpha$ -カルボキシル基によるペプチドの形態で、互いに結合されており、かつ、そこに、Mは常に存在しており、Mは、 $NH(R^8)-C$

$H(R^3)-COOH$ であり、そして、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^8$ 、m、n 及びpは請求項1にあげた意味を有する〕であり、この物質は、移植片や生体親和性表面の組織への統合過程の促進及び補強に加えて、中でも、移植片により惹起される種々の疾患、欠陥組織、炎症、ならびに、例えば、骨粗鬆症のような骨融解性疾患、血栓症、心筋梗塞及び動脈硬化症の治療のために、インテグリン阻害剤として使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式 I :



の化合物、ならびにそれらの塩であり、

式中、

Rは、シクロー (A r g - G l y - A s p - Z) であって、その際、Zはその側鎖においてQと結合しているか、または、Qが存在しない時には、Xと結合しており、

Qは、存在しないか、

あるいは、 $-[CO-R^1-NH-]_m$ 、

$-[NH-R^1-CO-]_m$ 、 $-[CO-R^1-CO-]_m$ 、

$-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n$ 、

$-(NH-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-CO-)_n$ 、

$-(NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2-CO-)_n$  または

$-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n-[CO-R^1-NH-]_m$ であり、

Xは、 $-CO-CH=CH_2$ 、 $-CO-C(CH_3)=CH_2$ 、

$-NH-CH=CH_2$ 、 $-NH-C(CH_3)=CH_2$  または

$-NH-C(CH_2)_p-SR^{10}$ であり、

Zは、いずれも互いに独立に、アミノ酸残基、あるいは

ジ-またはトリペプチド残基であり、その際、前記アミノ酸は互いに独立に、Ala、Asn、Asp、Arg、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Homo-Phe、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Phg、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、ValまたはMからなる群から選択され、

上述のアミノ酸は誘導体化されていてもよく、かつ、それらアミノ酸残基は、 $\alpha$ -アミノ基と $\alpha$ -カルボキシル基によるペプチドの形態で、互いに結合されており、かつ、そこに、Mは常に存在しており、

Mは、 $NH(R^8)-CH(R^3)-COOH$ であり、

$R^1$ は、存在しないか、

あるいは  $R^2$ 、 $R^9$ 、 $R^2-R^9-R^2$ 、または 置換されていないか、 $R^5$ によりモノ置換またはジ置換されたフェニレンであり、その際、 $R^5$ の鎖長はいずれの場合にも互いに独立しており、

$R^2$ は、1－10個の炭素原子を有するアルキレンであって、

その際、1個ないしは2個のメチレン基は、S、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ による置換がなされていてもよく、

$R^3$ は、 $-\text{R}^5-\text{R}^4$ 、 $-\text{R}^6-\text{R}^4$ または $-\text{R}^7-\text{R}^4$ であり、

$R^4$ は、OH、 $\text{NH}_2$ 、SHまたはCOOHであり、

$R^5$ は、1－6個の炭素原子を有するアルキレンであり、

$R^6$ は、7－14個の炭素原子を有するアルキレンフェニレンであり、

$R^7$ は、8－15個の炭素原子を有するアルキレンフェニルアルキレンであり

、  
 $R^8$ は、H、Aまたは8－15個の炭素原子を有するアルキレンフェニルであり、

$R^9$ は、3－7個の炭素原子を有するシクロアルキレンであり、

$R^{10}$ は、HまたはSの保護基であり、

Aは、1－6個の炭素原子を有するアルキル基であり、

Halは、F、Cl、BrまたはIであり、

mならびにnは、いずれも互いに独立に、0、1、2または3であり、またpは1、2又は3であり、

その際、光学活性なアミノ酸ならびにアミノ酸誘導体の残基に関しては、D型ならびにL型の双方ともを包含している。

【請求項2】

a) シクロー {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys ( $\text{N}\epsilon\text{-CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$ ) }、

b) シクロー {Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys ( $\text{N}\epsilon\text{-CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$ ) -Gly}、

c) シクロー [Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys { $\text{N}\epsilon\text{-CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ } ]、

d) シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s {N ε - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> - NH - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> - NH - CO - CH = CH<sub>2</sub>} ] 、

e) シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s {N ε - CO - CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - NH - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> - NH - CO - CH = CH<sub>2</sub>} ] 、

f) シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - P h e - L y s {N ε - (CO - CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - NH)<sub>2</sub> - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> - NH - CO - CH = CH<sub>2</sub>} ] 、

ならびにこれらの生理学的に容認し得る塩のいずれかである、請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項3】 請求項1に記載される式Iの化合物ならびにそれらの塩を製造する方法であって、

(a) 式中

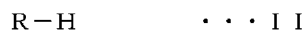
Qが、存在していないか、あるいは、- (CO - R<sup>1</sup> - NH - )<sub>m</sub>、

- (CO - CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - NH - )<sub>n</sub> または - (CO - CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - NH - )<sub>n</sub> - (CO - R<sup>1</sup> - NH - )<sub>m</sub>であり、

Xが、- CO - CH = CH<sub>2</sub>または- CO - C (CH<sub>3</sub>) = CH<sub>2</sub>であり、

且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する、式Iの化合物を製造するため、

i) 下記式II :



[式中、Rは、請求項1に開示された意味を有する]の化合物を、

下記式III :



と反応させる、

あるいは、

ii) 下記式IV :



〔式中、

Qが、存在していないか、あるいは、 $-(CO-R^1-NH-)_m$ 、  
 $-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n$ または $-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n-(CO-R^1-NH-)_m$ であり、

且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する〕の化合物を、

下記式V：



〔式中、

Xが、 $-CO-CH=CH_2$ または $-CO-C(CH_3)=CH_2$ であり、

且つ Lは、Cl、Br、I あるいは、遊離の、または反応性の機能的な改変を施されたOH基である〕の化合物と反応させる、

また、

(b) 式中

Qが、存在していないか、

あるいは、 $-[NH-R^1-CO-]_m$ 、 $-[CO-R^1-CO-]_m$ 、  
 $-(NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2-CO-)_n$  または  
 $-(NH-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-CO-)_n$ であり、

Xが、 $-NH-CH=CH_2$ 、 $-NH-C(CH_3)=CH_2$ または  
 $-NH-(CH_2)_p-SR^{10}$ であつて、 $R^{10}$ は、Sの保護基であり、

且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する、式Iの化合物を製造するため、

i) 下記式VI：



〔式中、

Lは、Cl、Br、I あるいは、遊離の、または反応性の機能的な改変を施されたOH基であり、

且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する〕の化合物を、

下記式VII：



〔式中、

Qが、存在していないか、

あるいは、 $-\text{[NH-R}^1\text{-CO-]}_m$ 、 $-\text{[CO-R}^1\text{-CO-]}_m$ 、  
 $-(\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-})_n$  または  
 $-(\text{NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-CO-})_n$  であり、

Xが、 $-\text{NH-CH=CH}_2$ 、 $-\text{NH-C(CH}_3\text{)=CH}_2$  または

$-\text{NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-SR}^{10}$  であつて、 $\text{R}^{10}$ は、Sの保護基である〕の化合物  
と反応させる、

あるいは、

i i) 下記式VIII：



〔式中、

Qが、存在していないか、

あるいは、 $-\text{[NH-R}^1\text{-CO-]}_m$ 、 $-\text{[CO-R}^1\text{-CO-]}_m$ 、  
 $-(\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-})_n$  または  
 $-(\text{NH-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-CO-})_n$  であり、

Lは、Cl、Br、I あるいは、遊離の、または反応性の機能的な改変を施  
されたOH基であり、

且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する〕の化合物を、

下記式IX：



〔式中、

Xが、 $-\text{NH-CH=CH}_2$ 、 $-\text{NH-C(CH}_3\text{)=CH}_2$  または

$-\text{NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-SR}^{10}$  であつて、 $\text{R}^{10}$ は、Sの保護基である〕の化合物  
と反応させる、

ないしは、

(c) その官能性誘導体の1つから、加溶媒分解試薬または水素化分解試薬  
で処理することによって、遊離させる、

及び／または  
塩基性のあるいは酸性の式 I の化合物を、酸あるいは塩基で処理することによって、その塩の 1 つに変換する、  
ことを特徴とする方法。

【請求項 4】 基 X の官能基を介して、生体親和性表面と共有結合的な結合を行う用途の、請求項 1 に記載の式 I の化合物。

【請求項 5】 移植片の上における選択的な細胞集積のためのインテグリンに対する阻害剤としての、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】 移植片により惹起される種々の疾患、組織欠陥、炎症の治療、ならびに骨粗鬆症のような骨融解性疾患、血栓症、心筋梗塞及び動脈硬化症の治療を目的とする、また、さらには、移植片や生体親和性表面の組織への統合過程を促進および補強する目的の、インテグリン阻害剤としての、請求項 4 または 5 に記載の化合物。

【請求項 7】 移植片により惹起される種々の疾患、組織欠陥、炎症の治療、ならびに骨粗鬆症のような骨融解性疾患、血栓症、心筋梗塞及び動脈硬化症の治療用途の、また、さらには、移植片や生体親和性表面の組織への統合過程を促進および補強する用途の医薬を製造するための、請求項 6 に記載の化合物の用途。

【請求項 8】 請求項 1 に記載の式 I の化合物を生体親和性表面へ共有結合的な結合を行うための、請求項 1 に記載の式 I の化合物の用途。

【請求項 9】 親和性クロマトグラフィーの分野における、請求項 1 に記載の式 I の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、下記式 I :



の化合物、ならびにそれらの塩に関し、

式中、

Rは、シクロー (A r g - G l y - A s p - Z) であつて、その際、Zはその側鎖においてQと結合しているか、または、Qが存在しない時には、Xと結合しており、

Qは、存在しないか、

あるいは、 $-[CO-R^1-NH-]_m$ 、

$-[NH-R^1-CO-]_m$ 、 $-[CO-R^1-CO-]_m$ 、

$-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n$ 、

$-(NH-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-CO-)_n$ 、

$-(NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2-CO-)_n$  または

$-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n-[CO-R^1-NH-]_m$  であり、

Xは、 $-CO-CH=CH_2$ 、 $-CO-C(CH_3)=CH_2$ 、

$-NH-CH=CH_2$ 、 $-NH-C(CH_3)=CH_2$  または

$-NH-C(CH_2)_p-SR^{10}$  であり、

Zは、いずれも互いに独立に、アミノ酸残基、あるいは

ジ-またはトリペプチド残基であり、その際、前記アミノ酸は互いに独立に、

A l a、A s n、A s p、A r g、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、H o m o - P h e、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P h g、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、V a l または M からなる群から選択され、

上述のアミノ酸は誘導体化されていてもよく、かつ、それらアミノ酸残基は、 $\alpha$ -アミノ基と $\alpha$ -カルボキシル基によるペプチドの形態で、互いに結合されており、かつ、そこに、Mは常に存在しており、

Mは、 $NH(R^8)-CH(R^3)-COOH$  であり、



$R^1$ は、存在しないか、  
 あるいは  $R^2$ 、 $R^9$ 、 $R^2-R^9-R^2$ 、または 置換されていないか、 $R^5$ によりモノ置換またはジ置換されたフェニレンであり、その際、 $R^5$ の鎖長はいずれの場合にも互いに独立しており、  
 $R^2$ は、1－10個の炭素原子を有するアルキレンであって、  
 その際、1個ないしは2個のメチレン基は、S、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ による置換がなされていてもよく、  
 $R^3$ は、 $-R^5-R^4$ 、 $-R^6-R^4$ または $-R^7-R^4$ であり、  
 $R^4$ は、OH、 $NH_2$ 、SHまたはCOOHであり、  
 $R^5$ は、1－6個の炭素原子を有するアルキレンであり、  
 $R^6$ は、7－14個の炭素原子を有するアルキレンフェニレンであり、  
 $R^7$ は、8－15個の炭素原子を有するアルキレンフェニルアルキレンであり、  
 、  
 $R^8$ は、H、Aまたは8－15個の炭素原子を有するアルキレンフェニルであり、  
 $R^9$ は、3－7個の炭素原子を有するシクロアルキレンであり、  
 $R^{10}$ は、HまたはSの保護基であり、  
 Aは、1－6個の炭素原子を有するアルキル基であり、  
 Halは、F、Cl、BrまたはIであり、  
 mならびにnは、いずれも互いに独立に、0、1、2または3であり、また  
 pは1、2又は3であり、  
 その際、光学活性なアミノ酸ならびにアミノ酸誘導体の残基に関しては、D型ならびにL型の双方ともを包含している。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

同様な環状ペプチド化合物は、ドイツ特許 DE 4310643 及び DE 19538741 に開示されている。

#### 【0003】

シクロー (Art-Gly-Asp-Glu ( $\epsilon$ -Ahx-Cys-NH<sub>2</sub>))

-D-Val の化合物は、D. Delforge 等によって Anal. Biochem. 242, 180-186 (1996) に開示されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、種々の有用な性質を有する、中でも医薬の製造に利用することのできる、新規な化合物を見出すという目的に拠るものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

式 I の化合物ならびにそれらの塩類は、優れた耐容性ととも、非常に有用な薬理学的性質を有することが見出された。それらは中でもインテグリン阻害剤として作用し、その際それらは、特に、例えば、 $\beta_3$ -インテグリン受容体へのフィブリノーゲンの結合のような、 $\alpha_v$ -、 $\beta_3$ -または $\beta_5$ -インテグリン受容体の種々のリガンドとの相互作用を阻害する。これらの化合物は、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 、また、更には、 $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_6$ ならびに $\alpha_v\beta_8$ インテグリンの場合、格段の活性を示す。

【0006】

この機能は、例えば、J. W. Smith 等によって J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990) に記述されている方法により検証することができる。

【0007】

血管形成起点は、各種血管インテグリンと細胞外マトリックス蛋白質との間の相互作用に対する依存することが、P. C. Brooks, R. A. Clark 及びD. A. Cheresh により Science 264, 569-71 (1994) に記述されている。

【0008】

この相互作用、ならびに、それに伴う脈管原性血管細胞のアポトーシス（計画された細胞死）の誘起に対する、環状ペプチドによる阻害の可能性が、P. C. Brooks, A. M. Montgomery, M. Rosenfeld, R. A. Reisfeld, T. Hu, G. Klier 及びD. A.

． Cheres hにより Cell 79, 1157-64 (1994) に記述されている。

【0009】

例えば、フィブリノーゲン受容体（糖タンパク質（GP）IIb／IIIa）へのフィブリノーゲンの作用のようなインテグリン受容体と各種リガンドとの相互作用を遮断する、上記式Iの化合物は、GP IIb／IIIa拮抗剤として、転移による腫瘍細胞の拡散を防止する。

【0010】

このことは次の観察によって確認される：

局在腫瘍からの脈環系への腫瘍細胞の拡散は、腫瘍細胞と血小板との相互作用によるマイクロ凝集体（マイクロ血栓）の形成によって起こる。腫瘍細胞は、このマイクロ凝集体の中で保護されることにより遮蔽を受け、免疫系の細胞によっては認識されなくなる。それらマイクロ凝集体は血管壁の上に集積することができ、それによって、それら腫瘍細胞の組織の中への更なる浸透が促進される。マイクロ血栓の形成は、活性化された血小板の上のフィブリノーゲン受容体に結合するフィブリノーゲンによって媒介されるので、GP IIb／IIIa拮抗剤は、有効な転移阻害剤と見なすことができる。

【0011】

その（メタ）アクリレート基は、例えば、ポリ（メチルメタクリレート）成型物（骨セメント）あるいは、例えば金属表面の上のアクリレートまたはメタクリレート含有層のような、例えば、遊離のアクリレート基ないしはメタクリレート基を有する移植片などの生体親和性表面へのそれらペプチドを共有結合的に結合させるために役立つ。それに対して、そのチオール基は、ペプチドの、例えば金の表面への結合に、都合がよい。

【0012】

従って、本発明は、特に、その基Xの官能基を介して生体親和性表面に共有結合的な結合させる用途の、式Iの化合物に関する。

【0013】

Xが、 $-NH-(CH_2)_p-SR^{10}$ である際、上記表面と結合する官能基は、

そのSH基であり、すなわち、 $R^{10}=H$ に相当する。

#### 【0014】

本発明に係るそれらペプチドは、それで被覆することにより、種々のバイオ物質、中でも考え得る全ての器官のための移植片の生体機能化(biofunctionalization)を可能とし、主として、細胞種の付着が誘起され、それは、いずれの場合にも特定のバイオ物質の組織統合を達成することを意図している。この種の被覆を利用することにより、改善された長期間の安定性ととともに、その体内への挿入の後、種々のバイオ物質／移植片の促進かつ増進された統合を、成し遂げることができる。

#### 【0015】

この点に関しては、本出願人により同日に出願された、もう一つの出願を参照されるが、その中では、適合するバイオ物質ならびに本発明に係る化合物を用いたその被覆が記述されている。

#### 【0016】

本発明のペプチドは、各種インテグリンに対して選択的に結合する。生体親和性表面、例えば移植片の上に固定されると、それらはインテグリンを纏っている細胞の付着を誘起する。それらの表面上にこれらの化合物を被覆すると、それら細胞種を選択的に刺激して、結合させることができるが、これは、移植後、天然組織内への移植片の達成をも意味する。すなわち、例えば、骨芽細胞、破骨細胞ならびに内皮細胞が、 $\alpha_v$ 担持細胞種である。

#### 【0017】

従って、本発明は、移植片の上への選択的な細胞集積のためのインテグリンに対する阻害剤としての、前記式Iの化合物に関する。

#### 【0018】

生体親和性表面への固着の後、式Iの化合物は、人ならびに家畜の内科的治療における医薬として使用することができ、なかでも、それらは、バイオ物質や移植片の不十分で遅滞した統合ような、移植片により引き起こされた疾患、障害及び炎症、移植片に起因した血栓症、骨や歯の障害、ならびに、さらには、骨粗鬆症のような骨溶解性疾患、血栓症、心筋梗塞、動脈硬化症の治療のために、創傷

の治癒において治癒過程を助けるために、そしてまた、移植片や生体親和性表面の組織への統合過程の促進と増強を目的として、インテグリン阻害剤として使用することができる。

【0019】

式Iの化合物は、バイオ物質、移植片、カテーテルあるいは心臓ペースメーカーが用いられるような手術において、抗菌的な活性物質として使用することができる。ここではそれらは殺菌作用を有する。この抗菌活性の効力は、P. Valentin-Weigund 等により Infection and Immunity 2851-2855 (1988) に記載される手法により実証することができる。

【0020】

従って、本発明は、移植片により引き起こされた疾患、障害、炎症、ならびに、例えば骨粗鬆症のような骨溶解性疾患、血栓症、心筋梗塞や動脈硬化症の治療のための、そしてまた、移植片や生体親和性表面の組織への統合過程の促進と増強を目的とした、インテグリン阻害剤としての式Iの化合物に関する。

【0021】

さらには、本発明は、移植片により引き起こされた疾患、障害、炎症、ならびに、例えば骨粗鬆症のような骨溶解性疾患、血栓症、心筋梗塞や動脈硬化症の治療のための、そしてまた、移植片や生体親和性表面の組織への統合過程の促進と増強を目的とした、医薬の製造のための、式Iの化合物の利用用途に関する。

【0022】

目的に合ったチオール固着基を備えるペプチドは、例えば、移植片、親和性クロマトグラフィー媒体、あるいはマイクロタイタープレートのような、金メッキを施した担体に共有結合的に接合させることができる。

【0023】

本発明は、また、親和性クロマトグラフィーにおける結合した蛋白質を溶離する用途での、式Iの新規化合物の利用にも関する。中でも、それらはインテグリンを溶離する目的で、インテグリンのリガンドとして利用することができる。

【0024】

【発明の実施の形態】

これまで、ならびにこれ以降に記述される、アミノ酸残基の略記号は、それぞれ下記のアミノ酸を意味する：

A b u	4-アミノ酪酸
A h a	6-アミノヘキサン酸、6-アミノカプロン酸
A l a	アラニン
A s n	アスパラギン酸
A r g	アルギニン
C y s	システイン
D a b	2, 4-ジアミノ酪酸
D a p	2, 3-ジアミノプロピオン酸
G l n	グルタミン
G l p	ピログルタミン酸
G l u	グルタミン酸
G l y	グリシン
H i s	ヒスチジン
homo-P h e	ホモフェニルアラニン
I l e	イソロイシン
L e u	ロイシン
L y s	リシン
M e t	メチオニン
N l e	ノルロイシン
O r n	オルニチン
P h e	フェニルアラニン
P h g	フェニルグリシン
4-Hal-P h e	4-ハロフェニルアラニン
P m c	2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホン
P r o	プロリン
S e r	セリン

Th r	トレオニン
Tr p	トリプトファン
Ty r	チロシン
Val	バリン

加えて、以下にあげる各略記号はそれぞれ下記の意味を有する：

Ac	アセチル
BOC	tert-ブトキシカルボニル
CBZ 又は Z	ベンジルオキシカルボニル
DCC l	ジシクロヘキシルカルボジイミド
DMF	ジメチルホルムアミド
EDC l	N-エチル-N, N' - (ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
Et	エチル
FCA	フルオレセインカルボン酸
FITC	フルオレセインイソチオシアネート
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル
FTH	フルオレセインチオウレア
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
Me	メチル
MBHA	4-メチルベンジドリルアミン
Mtr	4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルフェニルスルホニル
HONSu	N-ヒドロキシスクシンイミド
OBu t	tert-ブチルエステル
Oct	オクタノイル
OMe	メチルエステル
OEt	エチルエステル
POA	フェノキシアセチル
Pbf	ペンタメチルベンゾフラニル
Sal	サリチロイル

S u                    スクシニル  
T F A                  トリフルオロ酢酸  
T r t                  トリチル (トルフェニルメチル)

仮に、上記のアミノ酸がいくつかの鏡像異性体型をとることができる場合、その時は、これらの全ての型ならびにその混合物（例えば、DL型）が、これまでも、ならびにこれ以降も、例えば、式 I の化合物の構成要素として、含有されるものとする。加えて、それらアミノ酸は、例えば、式 I の化合物の構成要素として、公知の、適当な保護基が設けられていてもよい。特に、例えば、非ペプチド  $\alpha, \beta$ -アンタゴニスト（例えば、R. Keeman 等、第 211 回 ACS 全国学会 予稿集（米国ニューオーリーonz） 1996, MEDI 2369）の場合において、既に実施されているように、アルギニンの側鎖修飾も、例えば、そのグアニジン基に代わる、ベンズイミダゾール誘導体のように、本環状ペプチドの場合にも利用することができる。

#### 【0025】

所謂、プロドラッグ化誘導体、すなわち、例えば、アルキル基やアシル基、糖やオリゴペプチドで修飾を施されているものの、体内では迅速に分解して本発明の活性化合物を与えるような式 I の化合物も、本発明の化合物に包含される。これらは、例えば、J. Pharm. 115, 61-67 (1995) に記述されているように、本発明にかかる化合物の生分解可能なポリマー誘導体をも含む。

#### 【0026】

本発明は、更に、本願の請求項 1 に記載の化合物ならびにそれらの塩を調製するための方法にも関し、

(a) 式中

Q が、存在していないか、あるいは、 $-\text{[CO-R}^1\text{-NH-]}_m$ 、  
 $-(\text{CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-})_n$  または  $-(\text{CO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-})_n - \text{[CO-R}^1\text{-NH-]}_m$  であり、  
X が、 $-\text{CO-CH=CH}_2$  または  $-\text{CO-C(CH}_3\text{)=CH}_2$  であり、



且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する、式Iの化合物を製造するため、

i) 下記式II:



[式中、Rは、請求項1に開示された意味を有する]の化合物を、  
下記式III:



と反応させる、

あるいは、

ii) 下記式IV:



[式中、

Qが、存在していないか、あるいは、 $-[CO-R^1-NH-]_m$ 、  
 $-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n$ または $-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH-)_n-[CO-R^1-NH-]_m$ であり、

且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する]の化合物を、

下記式V:



[式中、

Xが、 $-CO-CH=CH_2$ または $-CO-C(CH_3)=CH_2$ であり、

且つ Lは、Cl、Br、I あるいは、遊離の、または反応性の機能的な改変を施されたOH基である]の化合物と反応させる、

また、

(b) 式中

Qが、存在していないか、

あるいは、 $-[NH-R^1-CO-]_m$ 、 $-[CO-R^1-CO-]_m$ 、  
 $-(NH-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2-CO-)_n$  または  
 $-(NH-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-CO-)_n$ であり、

Xが、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ または  
 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{10}$ であつて、 $\text{R}^{10}$ は、Sの保護基であり、  
 且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する、式Iの化合物を製造するた  
 め、

i) 下記式VI:

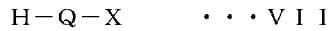


[式中、

Lは、Cl、Br、I あるいは、遊離の、または反応性の機能的な改変を施  
 されたOH基であり、

且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する] の化合物を、

下記式VII:



[式中、

Qが、存在していないか、

あるいは、 $-\text{[NH-R}^1\text{-CO-]}_m$ 、 $-\text{[CO-R}^1\text{-CO-]}_m$ 、  
 $-(\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO-})_n$  または  
 $-(\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO-})_n$ であり、

Xが、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ または  
 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{10}$ であつて、 $\text{R}^{10}$ は、Sの保護基である] の化合物  
 と反応させる、

あるいは、

ii) 下記式VIII:



[式中、

Qが、存在していないか、

あるいは、 $-\text{[NH-R}^1\text{-CO-]}_m$ 、 $-\text{[CO-R}^1\text{-CO-]}_m$ 、  
 $-(\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO-})_n$  または  
 $-(\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO-})_n$ であり、

Lは、Cl、Br、I あるいは、遊離の、または反応性の機能的な改変を施

されたOH基であり、

且つ Rは、請求項1に開示された意味を有する] の化合物を、

下記式IX:



[式中、

Xが、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ または

$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^{10}$ であつて、 $\text{R}^{10}$ は、Sの保護基である] の化合物と反応させる、

ないしは、

(c) その官能性誘導体の1つから、加溶媒分解試薬または水素化分解試薬で処理することによって、遊離させる、

及び/または

塩基性のあるいは酸性の式Iの化合物を、酸あるいは塩基で処理することによって、その塩の1つに変換する、  
ことを特徴とする。

#### 【0027】

これまでならびにこれ以降、特に別に示さない限り、R、Q、X及びLの基は式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII及びIXに示した意味を有する。

#### 【0028】

上の各式において、アルキルは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルあるいはtert-ブチル、これらに加えてペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1, 1-, 1, 2-または2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-, 2-, 3-または4-メチルペンチル、1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-または3, 3-ジメチルブチル、1-又は2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-または1, 2, 2-トリメチルプロピルである。

#### 【0029】

$R^1$ は、 $R^2$ 、 $R^9$ 、 $R^2-R^9-R^2$ 、置換されていないかあるいは $R^5$ によりモノ置換またはジ置換されているフェニレンであって、その際、 $R^5$ の鎖長はいずれも互いに独立であり、あるいは、 $R^1$ は、存在していない。中でも、 $R^1$ は、1-10個の炭素原子を有するアルキレン基である。

#### 【0030】

アルキレンは、好ましくはメチレン、エチレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレン、加えることに、ヘプチレン、オクチレン、ノニレンまたはデシレンである。アリレンフェニルは、好ましくはベンジルまたはフェネチルである。アルキレンフェニルアルキレンは、好ましくは4-メチレンベンジルまたは4-エチレンベンジルである。

#### 【0031】

Qは、好ましくは、例えば、6-アミノヘキサン酸（6-アミノカプロン酸）由来の基、スクシニル基、 $-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH)-$ 基、 $-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH)-$ 基、 $CO-(CH_2)_5-NH-$ 基、 $-(CO-(CH_2)_5-NH)_2-$ 基 または  $-(CO-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-NH)_2CO-(CH_2)_5-NH-$ 基である。

#### 【0032】

Mは、好ましくはDap、Ser、Cys、Asp、D-Asp、Dab、ホモセリン、ホモシステイン、Glu、D-Glu、Thr、Orn、Lys、D-Lys、4-アミノメチル-Phe又は4-アミノメチル-D-Pheである。

#### 【0033】

Zの定義中に記載したアミノ酸またはアミノ酸残基も、誘導体化されていてもよく、N-メチル、N-エチル、N-プロピル、N-ベンジルならびに $C\alpha$ -メチル誘導体が好ましい。更には、Asp及びGluの誘導体、中でもその側鎖カルボキシル基のメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、ネオペンチルまたはベンジレステルが好ましく、加えることに、その $-NH-C(=NH)-NH_2$ -基の上にアセチル、ベンジル、メトキシカルボニルまたはエト

キシカルボニル基による置換がされていれもよいA r gの誘導体も好ましい。

【0034】

Zは、好ましくは、M、更には、好ましくは、homo-Phe-M、フェニルグリシン、D-Phe-M、D-Trp-M、D-Tyr-M、  
D-Phe-Lys、D-Phe-D-Lys、D-Trp-Lys、D-Trp-D-Lys、D-Tyr-Lys、D-Tyr-D-Lys、  
D-Phe-Orn、D-Phe-Dab、D-Phe-Dap、D-Phe-D-Orn、D-Phe-D-Dab、D-Phe-D-Dap、  
D-Phe-4-アミノメチル-Phe、D-Phe-4-アミノメチル-D-Phe、D-Trp-4-アミノメチル-Phe、D-Trp-4-アミノメチル-D-Phe、D-Tyr-4-アミノメチル-Phe、D-Tyr-4-アミノメチル-D-Phe、  
D-Phe-Asp、D-Phe-D-Asp、D-Trp-Asp、D-Trp-D-Asp、D-Tyr-Asp、D-Tyr-D-Asp、D-Phe-Cys、D-Phe-D-Cys、D-Trp-Cys、D-Trp-D-Cys、D-Tyr-Cys、D-Tyr-D-Cys、  
Phe-D-Lys、Trp-D-Lys、Tyr-D-Lys、Phe-Orn、Phe-Dab、Phe-Dap、Trp-Orn、Trp-Dab、Trp-Dap、Tyr-Orn、Tyr-Dab、Tyr-Dap、  
Phe-4-アミノメチル-D-Phe、Trp-4-アミノメチル-D-Phe、Tyr-4-アミノメチル-D-Phe、Phe-D-Asp、Trp-D-Asp、Tyr-D-Asp、Phe-D-Cys、Trp-D-Cys、Tyr-D-Cys、Phg-M、  
D-Phe-Lys-Gly、D-Phe-M-Gly、D-Trp-Lys-Gly、D-Trp-M-Gly、D-Tyr-Lys-Gly、D-Tyr-M-Gly、D-Phe-Val-Lys、D-Phe-Gly-Lys、D-Phe-Ala-Lys、D-Phe-Ile-Lys、D-Phe-Leu-Lys、  
D-Trp-Val-Lys、D-Trp-Gly-Lys、D-Trp-Al

a-Lys、D-Trp-Ile-Lys、D-Tyr-Val-Lys、D-Tyr-Gly-Lys、D-Tyr-Ala-Lys、D-Tyr-Ile-Lys、D-Tyr-Leu-Lysである。

【0035】

-R<sup>6</sup>-R<sup>4</sup>の基は、好ましくは、2-、3-または4-ヒドロキシベンジル、2-、3-または4-アミノベンジル、2-、3-または4-メルカプトベンジル、2-、3-または4-カルボキシベンジル、加えることに、好ましくは2-、3-または4-ヒドロキシフェネチル、2-、3-または4-アミノフェネチル、2-、3-または4-メルカプトフェネチル、2-、3-または4-カルボキシフェネチルである。

【0036】

シクロアルキレンは、好ましくはシクロプロピレン、1, 2-または1, 3-シクロブチレン、1, 2-または1, 3-シクロペンチレン、1, 2-、1, 3-または1, 4-シクロヘキシレン、加えることに、1, 2-、1, 3-または1, 4-シクロヘプチレンである。

【0037】

R<sup>10</sup>は、Hあるいは、例えばトリチルのようなSの保護基である。

【0038】

アミノ保護基は、好ましくはアセチル、プロピオニル、ブチリル、フェニルアセチル、ベンゾイル、トルイル、POA、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC、2-ヨードエトキシカルボニル、CBZ（カルボベンゾキシ）、4-メトキシベンジロキシカルボニル、FMOC、Mtr、ベンジル、PbfまたはPmcである。

【0039】

Hal は、好ましくは、F、ClまたはBr、さらにはIである。

【0040】

式Iの化合物は、1つまたはそれ以上のキラル中心を有することができ、従って、種々の立体異性体をとることができる。式Iは、これらの形態全てを包含する。

【0041】

従って、本発明は、特に、式Iにおいて、上述の各基の少なくとも1つが、上に開示された好適な意味の1つを有している式Iの化合物に関する。幾つかの好適な化合物の群は、下記の従属式Ia～Ifにより表わすことができ、これらは式Iに対応しており、且つ、より詳細な定義がなされていない基は式Iに開示された意味を有するものの、それぞれ、

Ia) においては、

Zは、D-Phe-M、Phe-M、D-Trp-M、Trp-M、D-Tyr-M、Tyr-M、D-Phg-M、Phg-M、D-homo-Phe-M、homo-Phe-MまたはD-Phe-Lys-Glyであり；

Ib) においては、

Zは、D-Phe-M、Phe-M、D-Trp-M、Trp-M、D-Tyr-M、Tyr-M、D-Phg-M、Phg-M、D-homo-Phe-M、homo-Phe-MまたはD-Phe-Lys-Glyであり、

Xは、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ または $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{SH}$ であり；

Ic) においては、

Zは、D-Phe-M、Phe-M、D-Trp-M、Trp-M、D-Tyr-M、Tyr-M、D-Phg-M、Phg-M、D-homo-Phe-M、homo-Phe-MまたはD-Phe-Lys-Glyであり、

Xは、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ または $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{SH}$ であり；

Id) においては、

Zは、D-Phe-M、Phe-M、D-Trp-M、Trp-M、D-Tyr-M、Tyr-M、D-Phg-M、Phg-M、D-homo-Phe-M、homo-Phe-MまたはD-Phe-Lys-Glyであり、

Xは、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ または $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{SH}$ であり、

R<sup>1</sup>は、R<sup>2</sup>であり；

Ie) においては、

Rは、シクロ- (A r g - G l y - A s p - D - P h e - M) またはD - P h e - L y s - G l yであり、

Xは、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ または $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{SH}$ であり；

I f) においては、

Rは、シクロ- (A r g - G l y - A s p - D - P h e - M) またはD - P h e - L y s - G l yであり、

Qは、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-(\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-)_2-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-$ 、 $-(\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-)_1-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-$ または $-(\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH})_2-$ であり、

Xは、 $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ または $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{SH}$ であり、

R<sup>1</sup>は、R<sup>2</sup>である。

#### 【0042】

式Iの化合物、ならびに、またそれらの調製用の各出発物質は、文献〔例えば、Hauben-Weyl著、Methoden der Organischen Chemie (有機化学の手法)、Georg-Thieme-Verlag、シュツットガルト 刊行、のような標準的な成書〕に記述される、公知の手法により、すなわち、記載される反応に対して、既知で適合する反応条件下で、それぞれ、調製される。この場合に、ここにおいては、詳しくは触れないが、公知である変法を利用することも可能である。

#### 【0043】

所望に応じて、出発物質は、それらを反応混合物から分離することなく、そのまま、更に反応させて、式Iの化合物を与えるような態様で、系内で生成させることもできる。

#### 【0044】

式Iの化合物は、好ましくは、式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させ



て、取得することができる。

【0045】

一般に、式ⅠⅠならびにⅠⅠⅠの化合物は既知である。仮に、それらは既知でないとしても、それらは公知の方法によって調製することができる。

【0046】

式ⅠⅠⅠの化合物において、基Lは、好ましくは予め活性化を施されたカルボン酸、望ましくは、カルボン酸ハロゲン化物、対称的または混合酸無水物、あるいは活性エステルである。典型的なアシル化反応において、カルボキシル基の活性化のための、この種の基は、文献〔例えば、Hauben-Weyl 著, Methoden der Organischen Chemie (有機化学の手法)、Georg-Thieme-Verlag、シュツットガルト 刊行、のような標準的な成書〕に記述されている。活性化エステルは、適当にその場で、例えば、HOBTまたはN-ヒドロキシスクシンイミドの添加によって、適宜系内で生成させる。Lは、好ましくはH、F、Cl、Brまたは-ON-スクシンイミドである。

【0047】

一般に、その反応は、酸縮合試薬、好ましくは、DIPEA、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジンまたはキノリンのような有機塩基の存在下、あるいは、式ⅠⅠⅠのカルボキシル成分過剰存在下、不活性溶媒の中で実施される。

【0048】

好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムまたはセシウムの、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩あるいは重炭酸塩、さらには、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の他の弱酸塩の添加が好ましい。

【0049】

用いた条件に依存して、反応時間は、数分から14日間との間となり、反応温度は概ね、-30℃と140℃の間となり、通常は、-10℃と90℃との間、中でも、約0℃と約70℃との間となる。

【0050】

適する不活性溶媒は、例えば、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレンのような炭化水素類、トリクロロエチレン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムまたはジクロロメタンのような塩素化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-プロパノール、*n*-ブタノール又は *tert*-ブタノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (THF) またはジオキサンのようなエーテル類、エチレングリコール モノメチルまたはモノエチルエーテル (メチルグリコールまたはエチルグリコール)、エチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム) のようなグリコールエーテル類、アセトンまたはブタノンのようなケトン類、アセトアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミド (DMF) のようなアミド類、アセトニトリルのようなニトリル類、ジメチルスルホキシド (DMSO) のようなスルホキシド類、二硫化炭素、ギ酸又は酢酸のようなカルボン酸類、ニトロメタンまたはニトロベンゼンのようなニトロ化合物類、酢酸エチルのようなエステル類、水、あるいは記載された溶剤の混合物である。

#### 【0051】

式 I の化合物は、更には、式 IV の化合物を式 V の化合物と反応させることによって取得することもできる。一般に、式 IV 及び V の出発化合物は既知である。仮に、それらは既知でないとしても、それらは公知の方法によって調製することができる。

#### 【0052】

式 V の化合物において、基 L は、好ましくは予め活性化を施されたカルボン酸、望ましくは、カルボン酸ハロゲン化物、対称的または混合酸無水物、あるいは活性エステルである。典型的なアシル化反応において、カルボキシル基の活性化のための、この種の基は、文献 [例えば、Hauben-Weyl 著, Methoden der Organischen Chemie (有機化学の手法)、Georg-Thieme-Verlag、シュツットガルト 刊行、のような標準的な成書] に記述されている。L は、好ましくは F、Cl、Br または -ON- スクシンイミドである。

#### 【0053】

式IVの化合物の式Vの化合物との反応は、反応時間、温度ならびに溶媒に関しては、式IIの化合物の式IIIの化合物との反応において記述したと同じ条件下で実施される。

#### 【0054】

式Iの化合物は、更には、式VIの化合物を式VIIの化合物と反応させることによって取得することもできる。一般に、式VI及びVIIの出発化合物は既知である。仮に、それらは既知でないとしても、それらは公知の方法によって調製することができる。

#### 【0055】

式VIの化合物において、基Lは、好ましくは予め活性化を施されたカルボン酸、望ましくは、カルボン酸ハロゲン化物、対称的または混合酸無水物、あるいは活性エステルである。典型的なアシル化反応において、カルボキシル基の活性化のための、この種の基は、文献〔例えば、Hauben-Weyl著、Methoden der Organischen Chemie（有機化学の手法）、Georg-Thieme-Verlag、シュツットガルト 刊行、のような標準的な成書〕に記述されている。Lは、好ましくはF、Cl、Brまたは-ON-スクシンイミドである。

#### 【0056】

式VIの化合物の式VIIの化合物との反応は、反応時間、温度ならびに溶媒に関しては、式IIの化合物の式IIIの化合物との反応において記述したと同じ条件下で実施される。

#### 【0057】

式Iの化合物は、更には、式VIIIの化合物を式IXの化合物と反応させることによって取得することもできる。一般に、式VI及びVIIの出発化合物は既知である。仮に、それらは既知でないとしても、それらは公知の方法によって調製することができる。

#### 【0058】

式VIIIの化合物において、基Lは、好ましくは予め活性化を施されたカル

ボン酸、望ましくは、カルボン酸ハロゲン化物、対称的または混合酸無水物、あるいは活性エステルである。典型的なアシル化反応において、カルボキシル基の活性化のための、この種の基は、文献〔例えば、Hauben-Weyl 著, Methoden der Organischen Chemie (有機化学の手法)、Georg-Thieme-Verlag、シュツットガルト 刊行、のような標準的な成書〕に記述されている。L は、好ましくは F、Cl、Br または -ON- スクシンイミドである。

【0059】

式 VII の化合物の式 XI の化合物との反応は、反応時間、温度ならびに溶媒に関しては、式 II の化合物の式 III の化合物との反応において記述したと同じ条件下で実施される。

【0060】

式 II の環状化合物は、例えば、ドイツ特許 DE 4310643、Hauben-Weyl の前著, Vol. 15/II, 1-806 頁 (1974)、または S. Zimmer, E. Hoffmann, G. Jung 及び H. Kessler, Liebigs Ann. Chem. 1993, 497-501 などに記述されているように、線状化合物の環化によって調製することができる。それら線状ペプチド類は、例えば、R. B. Merrifield, Angew. Chemie (1985) 97, 801-812 に準じて、合成することができる。

【0061】

例えば、式 III の化合物のような開環線状化合物は、その他に、例えば、Merrifield らの方法〔例えば、B. F. Gysin 及び R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 94, 3012 頁より (1972) をも参照〕に準じて固相合成によって、アミノ酸及びペプチド合成に慣用の手法により調製することもできる。

【0062】

式 I の化合物は、更にまた、加溶媒分解、中でも加水分解により、或いは水素化分解により、それらの官能性誘導体からそれらを遊離させることによって取得

することもできる。

#### 【0063】

加溶媒分解または水素化分解のための好ましい出発物質は、1つまたはそれ以上の遊離のアミノ基及び／又はヒドロキシル基の代わりに、対応する保護されたアミノ基及び／又はヒドロキシル基を含むもの、望ましくは、N原子と結合するH原子の代わりにアミノ保護基を有するもの、すなわち、式Iに相当するものの、NH<sub>2</sub>基の代わりにNHR'基（なお、R'は、アミノ保護基、例えば、BOCまたはCBZである）を含むものである。

#### 【0064】

更には、ヒドロキシル基のH原子の代わりに、ヒドロキシル保護基を有する、例えば、式Iに相当するものの、ヒドロキシフェニル基の代わりにR"オーフェニル基（なお、R"は、ヒドロキシ保護基である）を含む出発物質も、好ましい。

#### 【0065】

多数の（同一の、または異種の）保護されたアミノ基及び／又はヒドロキシル基が、その出発物質の分子の中に存在していてもよい。仮に、存在する保護基が互いに異なっている際には、多くの場合、それらを選択的に取り除くこともできる。

#### 【0066】

「アミノ保護基」の表現は、広く公知であり、種々の化学反応から、アミノ基を保護する（ブロックする）ために適合するものの、その分子内の他の部位において所望の化学反応が実施された後に、容易に取り除くことが可能な基を指す。この種の典型的な基は、特に、非置換の、あるいは置換されたアシル、アリアル、アラルコキシメチルあるいはアラルキル基である。所望の反応（または一連の反応）の後、それら保護基は取り除かれるため、それらの性質ならびに大きさは、特に重要でないもの、好ましくは、1-20個、中でも1-8個の炭素原子のものが好適である。「アシル基」の表現は、本製造方法においては、最も広義に解するものとする。それは、脂肪族、芳香脂肪族、芳香族または複素環のカルボン酸あるいはスルホン酸などから誘導されたアシル基、さらには、

特には、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルおよび特にアラルコキシカルボニル基を含む。この種のアシル基の例は、アセチル、プロピオニル、ブチリルのようなアルカノイル、フェニルアセチルのようなアラルカノイル、ベンゾイルまたはトルイルのようなアロイル、POAのようなアリールオキシアルカノイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC、2-ヨードエトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル、CBZ (カルボベンゾキシ)、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、FMOCのようなアラルキルオキシカルボニル、Mtr、PbfまたはPmcのようなアリールスルホンイルである。好適なアミノ保護基は、BOCとMtr、加えることに、CBZ、Fmoc、ベンジルならびにアセチルである。

#### 【0067】

「ヒドロキシル保護基」の表現は、同様に広く公知であり、種々の化学反応から、ヒドロキシル基を保護する（ブロックする）ために適合するものの、その分子内の他の部位において所望の化学反応が実施された後に、容易に取り除くことが可能な基を指す。この種の典型的な基は、上述した、置換されていないか、あるいは置換されたアリール、アラルキルまたはアシル基、ならびに加えることに、アルキル基である。所望の反応または一連の反応の後、それらは再び取り除かれるため、ヒドロキシル保護基の性質及び大きさは重大ではないものの、1-20個、中でも1-10個の炭素原子のものが好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、中でも、ベンジル、p-ニトロベンジル、p-トルエンスルホンイル、tert-ブチルならびにアセチルであり、ベンジルとtert-ブチルは特に好ましい。アスパラギン酸及びグルタミン酸の中のCOOH基は、好ましくはそれらのtert-ブチルエステル【例えば、Asp (OBu t)】の形態で保護される。

#### 【0068】

それらの官能性誘導体からの式Iの化合物の遊離は、(用いた保護基に応じて)、例えば、強酸を用い、好適にはTFAまたは過塩素酸を用いて、のみならず、それ以外の塩酸や硫酸のような強い無機酸、トリクロロ酢酸のような強い有機カルボン酸、あるいはベンゼンスルホン酸やp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸などを用いても、実施される。追加的な不活性溶媒の存在は、可能であ

るものの、常には不可欠ではない。適当な不活性溶媒は、好ましくは、有機溶剤であり、例えば、酢酸のようなカルボン酸、テトラヒドロフランやジオキサンのようなエーテル、DMFのようなアミド、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素、加えることに、メタノール、エタノールまたイソプロパノールのようなアルコール、ならびに、また水もある。加えて、上述の種々の溶媒の混合物も好適である。TFAは、他の溶媒を添加することなく、過剰で用いると好ましく、過塩素酸は、酢酸と70%過塩素酸と混合比9:1の混合物の形で用いると好ましい。分解除去のための反応温度は、適宜に、約0℃と約50℃との間とされ、好ましくは、その反応は、15℃と30℃との間（室温）において実施される。

#### 【0069】

BOC、OBu<sup>t</sup>、Pbf、Pmc及びMtrの基は、例えば、好ましくはジクロロメタン中、TFAを用いて、あるいはジオキサン中、約3ないし5NのHClを用いて、15-30℃において除去することができ、FMOC基は、DMF中、ジメチルアミン、ジエチルアミンまたはピペリジンの約5ないし50%溶液を用いて、15-30℃において除去することができる。

#### 【0070】

トリチル基は、ヒスチジン、アスパラギン、グルタミン及びシステインのアミノ酸の保護のために用いられる。除去は、目的とする最終生成物に依存するが、TFA/10%チオフェノールを用いて行なわれ、トリチル基は前記の全てのアミノ酸から除去されるが、TFA/アニソールまたはTFA/チオアニソールを用いた場合には、トリチル基は、His、Asn及びGlnからのみ除去され、これに対して、Cys側鎖上のそれは残留する。Pbf（ペンタメチルベンゾフラニル）基は、Argの保護のために用いられる。除去は、例えば、ジクロロメタン中、TFAを用いて行なわれる。

#### 【0071】

水素化分解的に除去し得る保護基（例えば、CBZまたはベンジル）は、例えば、触媒（例えば、炭素のような担体に適宜担持されたパラジウムのような貴金属触媒）の存在下、水素で処理することにより除去することができる。この場合、好適な溶媒は上に開示したものであるが、中でも、例えば、メタノールやエタ

ノールのようなアルコール、あるいはDMFのようなアミドである。一般に、水素化分解は、約0℃から100℃の間の温度において約1バールから200バールの間の圧力において、好ましくは、20-30℃および1-10バールにおいて行なわれる。CBZ基の水素化分解は、例えば、メタノール中、5ないし10%のPd/Cの上で、あるいはメタノール/DMF中、Pd/Cの上でギ酸アンモニウム（水素の代わりに）を用いて20-30℃において容易に実施することができる。

#### 【0072】

式Iの塩基は、酸を用いて、例えば、エタノールのような不活性溶媒中、当量の塩基と酸とを反応させ、引き続き留去させることによって、関連する酸付加塩に変換することができる。この反応で、利用可能な酸は、中でも、生理学的に容認可能な塩を与えるものである。すなわち、例えば、硫酸、硝酸、塩酸や臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、オルトリン酸のようなリン酸、スルファミン酸等の無機酸、加えることに、中でも、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタン-またはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノ-ならびにジスルホン酸及びラウリルスルホン酸のような、脂肪族、環状脂肪族、芳香脂肪族、芳香族または複素環の一塩基または多塩基カルボン酸、スルホン酸あるいは硫酸などの有機酸を使用することができる。生理学的に容認できない酸との塩、例えば、ピクリン酸塩は、式Iの化合物の分離及び/又は精製のために使用することができる。

#### 【0073】

他方、式Iの酸は、塩基との反応によって、生理学的に容認できる金属塩あるいはアンモニウム塩へ変換することができる。この場合、好適な塩は、中でも、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム及びアンモニウム塩、加えることに、置換されたアンモニウム塩、例えば、ジメチルー、ジエチルーまたはジイソプロピルアンモニウム塩、モノエタノールー、ジエタノールーまたはジイソ



プロパノールアンモニウム塩、シクロヘキシルーまたはジシクロヘキシルアンモニウム塩、ジベンジルエチレンジアンモニウム塩、更には、例えば、アルギニンやリシンとの塩である。

【0074】

【実施例】

これまで、ならびにこれ以降、全ての温度は℃で表記される。以下の諸例において、「慣用の後処理」は、必要に応じて、水を加え、その最終生成物の構造に応じて、その混合物を、適宜2から10の間のpHに調節し、そして酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、その有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、留去させ、そしてその残渣を、シリカゲル・クロマトグラフィー、及び／または結晶化により精製することを意味する。

シリカゲル上でのR<sub>f</sub>値は、酢酸エチル／メタノールの9／1を溶離剤とした。

RT=下記の各系におけるHPLCでの滞留時間：

[A]

カラム : YMC ODS A RP 5 C<sub>18</sub>、250×4.6mm

溶離剤A : 0.1%のTFA水溶液

溶離剤B : 0.1%のTFAアセトニトリル溶液

流量 : 1ml/分

勾配 : 0-50%B/30分

[B]

[A]と同様

勾配 : 5-50%B/30分

[C]

[A]と同様

勾配 : 10-50%B/30分

質量分析 (MS) :

EI (電子衝撃イオン化) M<sup>+</sup>

FAB (高速原子衝撃) (M+H)<sup>+</sup>

ESI (電子スプレーイオン化) (M+H)<sup>+</sup>

DMP P樹脂は、4-(2', 4'-ジメトキシフェニルヒドロキシメチル)フェノキシ樹脂を意味し、これは、例えば、側鎖保護されたペプチド類の調製に供される。

TCP樹脂は、塩化トリチルポリスチレン樹脂を意味する。

#### 【0075】

##### 例 1

a) 0.1 mmolのシクロ-Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Lys) (「A」) [H-Asp(OBu t)-D-Phe-Lys(Z) Arg(Pbf)-Gly-OHを環化させ、シクロ-Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Lys(Z)]にし、ついで、水素化分解によりZ基を選択的に除去することにより取得できる]の5 mlのDMF溶液に、0.2 mmolの無水コハク酸を加える。

#### 【0076】

この混合物を室温において5時間攪拌し、そして慣用の後処理後、シクロ-Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Lys(Nε-Su) (「B」) が得られる。

#### 【0077】

b) 氷酢酸の中に、1当量のシステアミン・塩酸塩と1当量のトリフェニルメタノールとを60℃で溶解し、攪拌しつつ、BF<sub>3</sub>エーテル付加物の1.1当量で処理する。この混合物を1時間にわたり攪拌し、そして、慣用の後処理を施し、Trt-システアミン・塩酸塩 (「C」) が得られる。

#### 【0078】

EDCI塩酸塩を加えて、ジクロロメタン中、「B」と「C」とを反応させることによって、慣用の後処理後、シクロ-Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Lys(Nε-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-Trt) ] が、得られる。

その各保護基の除去後、シクロ-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(Nε-CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) が得られる。RT [B] 18.3分; FAB 763。

【0079】

同様に、 $\text{「C」}$ とシクロー $\text{(Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Lys(N\epsilon-Su)-Gly)}$ との反応ならびに保護基の除去により、シクロー $\text{(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N\epsilon-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{CO-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-SH)-Gly)}$ の化合物が得られる。

【0080】

例 2

a) 0℃において、10mmolの6-アミノヘキサン酸と1.8当量の水酸化カルシウムとの水懸濁液に、1.2当量の塩化アクリロイルを加える。この混合物を濾過し、そして慣用の後処理後、6-アクリルアミドヘキサン酸(「D」)が得られる。

【0081】

b) 0℃において、10mmolの「D」と1当量のN-ヒドロキシスクシンイミドの50mlのジクロロメタン溶液を、1.2当量のEDCI・塩酸塩で処理し、そして1時間攪拌する。10μlの氷酢酸を加え、そしてこの混合物に慣用の後処理施し、6-アクリルアミドヘキサン酸-HOBT(「E」)が得られる。

【0082】

c) DMF中、「A」と「E」とを反応させることによって、慣用の後処理施後、シクロー $\text{[Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Lys(N\epsilon-CO-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)]}$ が得られる。それら保護基の除去の後でシクロー $\text{[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N\epsilon-CO-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)]}$ が得られる。  
RT [A] 22.8分;ESI 771。

【0083】

同様に、シクロー $\text{[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys\{N\epsilon-CO-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{\}-Gly]}$ の化合物が得られる。

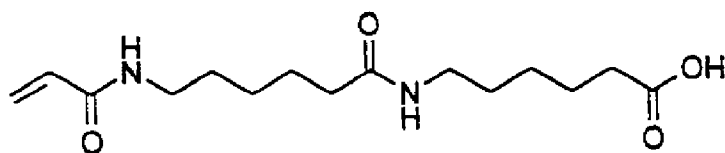
【0084】

例 3

a) 0℃において10mlの6-アミノヘキサン酸のリン酸ナトリウム水性緩衝液(pH8)溶液に、エタノール/クロロホルムの中に溶解させた、2mmolの「E」を加える。この混合物を濾過して、慣用の後処理後、6-(6-アクリルアミドヘキサノイルアミド)ヘキサン酸(「F」)：

【0085】

【化1】



【0086】

が得られる。

【0087】

b) EDCI・塩酸塩を加えて、DMF中、「A」と「F」とを反応させることにより、慣用の後処理後、シクロ-[Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Lys{Nε-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>}]が得られる。保護基の除去後、シクロ-[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys{Nε-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>}]が得られる。RT[C] 23.5分;ESI 884。

同様に、シクロ-[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys{Nε-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>}-Gly]の化合物が得られる。

【0088】

例 4

a) NMP中で、HOBtとTBTUを加えて、{2-(2-アミノエト

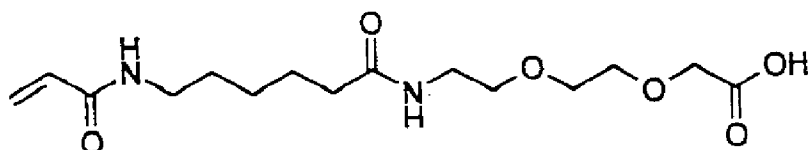
キシ) エトキシ} 酢酸-TCP樹脂に6-アクリルアミドヘキサノイル酸を結合させることにより、〔2-〔2-(6-アクリルアミドヘキサノイルアミド) エトキシ〕 エトキシ〕 酢酸-DMP樹脂が得られる。

【0089】

この樹脂を、ジクロロメタン/酢酸/トリフルオロエタノール(6/3/1)で洗浄して、〔2-〔2-(6-アクリルアミドヘキサノイルアミド) エトキシ〕 エトキシ〕 酢酸(「G」)：

【0090】

【化2】



【0091】

が得られる。

【0092】

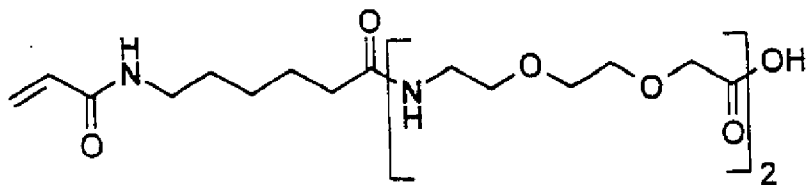
b) DMF中、EDC1・HClを加えて、「G」と「A」とを反応させることによって、シクロ-〔Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Lys{Nε-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>}〕の化合物が得られる。保護基の除去後、シクロ-〔Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys{Nε-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>}〕の化合物が得られる。RT[C] 22.5分、ESI 916。

【0093】

同様に、シクロ-〔Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys{Nε-CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>}-Gly〕が得られる。

【0094】

同様にして、  
 [2-[2-[2-[2-{2-(6-アクリルアミドヘキサノイルアミド) エ  
 トキシ} エトキシ] アセチルアミド] エトキシ] エトキシ] 酢酸：  
 【0095】  
 【化3】



【0096】  
 と「A」との反応によって、  
 シクロ- [Arg (Pbf) -Gly-Asp (Obut) -D-Phe-Lys {N $\epsilon$ -(CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH)<sub>2</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>}] が得られる。保護基の除去後、シク  
 ロ- [Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys {N $\epsilon$ -(CO-CH<sub>2</sub>-  
 O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH)<sub>2</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-  
 CH=CH<sub>2</sub>}] が得られる。RT [C] 22.75分;ESI 1061。

【0097】  
 同様にして、シクロ- [Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys {N $\epsilon$ -  
 -(CO-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH)<sub>2</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)  
 )<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>}-Gly] が得られる。

【0098】  
 例 5  
 例1と同様にして、下記の各(「G」)-シクロペプチドに：  
 シクロ- {Arg (Pbf) -Gly-Asp (Obut) -D-Phe-Val-Lys}、  
 シクロ- {Arg (Pbf) -Gly-Asp (Obut) -D-Trp-Lys}、

シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -D-T y r-L y  
 s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -D-P h e-D-  
 L y s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -D-P h e-C y  
 s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -D-P h e-D-  
 D a b} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -D-T r p-D-  
 C y s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -D-T y r-D-  
 C y s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -P h e-D-L y  
 s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -T r p-D-L y  
 s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -T y r-D-L y  
 s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -P h e-D-C y  
 s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -P h e-D a b}  
 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -T r p-D-C y  
 s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -T y r-D-C y  
 s} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -D-T r p-O r  
 n} 、  
 シクロ- {A r g (P b f) -G l y-A s p (O B u t) -D-T y r-O r

$n\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Or n\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Tr p-D-Or n\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Tyr-D-Or n\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-D-Or n\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Tr p-Da b\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Tyr-Da b\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Tr p-Da p\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Tyr-Da p\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-Da p\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Tr p-D-Da p\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Tyr-D-Da p\}$ 、  
 シクロ- $\{Arg(Pbf)-Gly-Asp(OBu t)-D-Phe-D-Da p\}$ ；

a) 無水コハク酸と、b) 「C」とを反応させ、そしてc) 保護基を除去することによって、下記の各化合物が得られる：

シクロ- $\{Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys(N\epsilon-CO-CH_2CH_2CO-NH-CH_2CH_2-SH)\}$ 、



シクロ- {A r g-G l y-A s p-D-T r p-L y s (N $\epsilon$ -CO-CH<sub>2</sub>  
 CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-D-T y r-L y s (N $\epsilon$ -CO-CH<sub>2</sub>  
 CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-D-P h e-D-L y s (N $\epsilon$ -CO-C  
 H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-D-P h e-C y s (S-CO-CH<sub>2</sub>C  
 H<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-D-P h e-D a b (N $\gamma$ -CO-CH<sub>2</sub>  
 CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-D-T r p-D-C y s (S-CO-CH  
 H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-D-T y r-D-C y s (S-CO-CH  
 H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-P h e-D-L y s (N $\epsilon$ -CO-CH<sub>2</sub>  
 CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-T r p-D-L y s (N $\epsilon$ -CO-CH<sub>2</sub>  
 CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-T y r-D-L y s (N $\epsilon$ -CO-CH<sub>2</sub>  
 CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-P h e-D-C y s (S-CO-CH<sub>2</sub>C  
 H<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-P h e-D a b (N $\gamma$ -CO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
 CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-T r p-D-C y s (S-CO-CH<sub>2</sub>C  
 H<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-T y r-D-C y s (S-CO-CH<sub>2</sub>C  
 H<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) }、  
 シクロ- {A r g-G l y-A s p-D-T r p-O r n (N $\delta$ -CO-CH<sub>2</sub>

$\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{T y r}-\text{O r n} (\text{N}\delta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{P h e}-\text{O r n} (\text{N}\delta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{T r p}-\text{D}-\text{O r n} (\text{N}\delta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{T y r}-\text{D}-\text{O r n} (\text{N}\delta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{P h e}-\text{D}-\text{O r n} (\text{N}\delta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{T r p}-\text{D a b} (\text{N}\gamma-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{T y r}-\text{D a b} (\text{N}\gamma-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{T r p}-\text{D a p} (\text{N}\beta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{T y r}-\text{D a p} (\text{N}\beta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{P h e}-\text{D a p} (\text{N}\beta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{T r p}-\text{D}-\text{D a p} (\text{N}\beta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{T y r}-\text{D}-\text{D a p} (\text{N}\beta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 、  
 シクロ-  $\{\text{A r g}-\text{G l y}-\text{A s p}-\text{D}-\text{P h e}-\text{D}-\text{D a p} (\text{N}\beta-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}) \}$ 。

【0099】

例2と同様にして、「G」シクロペプチドに、

a) 「E」を反応させ、及びb) 保護基の除去により、下記の各化合物が得られる：

シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - P h e - V a l - L y s {N $\epsilon$ -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - T r p - L y s {N $\epsilon$ -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - T y r - L y s {N $\epsilon$ -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - P h e - D - L y s {N $\epsilon$ -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - P h e - C y s {S-CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - P h e - D a b {N $\gamma$ -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - T r p - D - C y s {S-CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - D - T y r - D - C y s {S-CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - P h e - D - L y s {N $\epsilon$ -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - T r p - D - L y s {N $\epsilon$ -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - T y r - D - L y s {N $\epsilon$ -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - P h e - D - C y s {S-CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - P h e - D a b {N $\gamma$ -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 、

シクロ- [A r g - G l y - A s p - T r p - D - C y s {S-CO- (CH<sub>2</sub>

$\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-T y r-D-C y s } \{\text{S-CO- (CH}_2$   
 $\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T r p-O r n } \{\text{N}\delta\text{-CO- (CH}$   
 $\text{)}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T y r-O r n } \{\text{N}\delta\text{-CO- (CH}$   
 $\text{)}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-P h e-O r n } \{\text{N}\delta\text{-CO- (CH}$   
 $\text{)}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T r p-D-O r n } \{\text{N}\delta\text{-CO- (}$   
 $\text{CH}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T y r-D-O r n } \{\text{N}\delta\text{-CO- (}$   
 $\text{CH}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-P h e-D-O r n } \{\text{N}\delta\text{-CO- (}$   
 $\text{CH}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T r p-D a b } \{\text{N}\gamma\text{-CO- (CH}$   
 $\text{)}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T y r-D a b } \{\text{N}\gamma\text{-CO- (CH}$   
 $\text{)}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T r p-D a p } \{\text{N}\beta\text{-CO- (CH}$   
 $\text{)}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T y r-D a p } \{\text{N}\beta\text{-CO- (CH}$   
 $\text{)}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-P h e-D a p } \{\text{N}\beta\text{-CO- (CH}$   
 $\text{)}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T r p-D-D a p } \{\text{N}\beta\text{-CO- (}$   
 $\text{CH}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$   
 シクロ-  $\{\text{A r g-G l y-A s p-D-T y r-D-D a p } \{\text{N}\beta\text{-CO- (}$   
 $\text{CH}_2\text{)}_5\text{-NH-CO-CH=CH}_2\text{)} \text{ } ] \text{ } ,$

シクロ- [A r g -G l y -A s p -D -P h e -D -D a p {N β -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] 。

【0100】

細胞付着試験の例

試験管内で、マウスのMC3T3 H1 骨芽細胞培養物のRGDペプチドで被覆した物質の表面への付着を調べた。この試験の工程において、1 cm<sup>2</sup>当り50,000個の細胞を植え込み、そして血清を含まない培地の中で37℃/湿度95%雰囲気において1時間インキュベートした後、付着した細胞の割合を求めた。

【0101】

細胞付着率 (%) = [ (付着細胞) / (植え込み細胞) ] × 100

ペプチド : 細胞付着率 (%)

シクロ- [A r g -G l y -A s p -D -P h e -L y s {N ε -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] : 11.3 ;

シクロ- [A r g -G l y -A s p -D -P h e -L y s {N ε -CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] : 92.4 ;

シクロ- [A r g -G l y -A s p -D -P h e -L y s {N ε -CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} ] : 109.0 ;

シクロ- {A r g -G l y -A s p -D -P h e -L y s (N ε -CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH) } : 86.2 ;

シクロ- {A r g -G l y -A s p -D -P h e -L y s (N ε -CO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH)<sub>2</sub>-CO- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH-CO-CH=CH<sub>2</sub>} : 110.5。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No.  
PCT/EP 98/08003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07K7/64 A61K38/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 38 741 A (MERCK PATENT GMBH) 24 April 1997 cited in the application see the whole document	1-9
X	D DELFORGE ET AL.: "Solid-phase synthesis of tailed cyclic peptides: the use of alpha-allyl-protected aspartic acid leads to aspartimide and tetramethylguanidinium formation " LETTERS IN PEPTIDE SCIENCE, vol. 3, May 1996, pages 89-97, XP000206392 Escom, Leiden, the Netherlands see figures 1,5	1-3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 1999

Date of mailing of the international search report

01/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentsaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Masturzo, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

page 1 of 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 98/08003

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D DELFORGE ET AL.: "Automated solid-phase synthesis of cyclic peptides bearing a side-chain tail designed for subsequent chemical grafting" ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, vol. 242, November 1996, pages 180-186, XP002063394 NEW YORK US cited in the application see page 1 ----	1-4
E	DE 197 25 368 A (MERCK PATENT GMBH) 17 December 1998 see claim 3 ----	1-3
P,X	EP 0 844 252 A (J REMACLE) 27 May 1998 see example 2 -----	1-3

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

page 2 of 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/08003

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19538741 A	24-04-1997	AU 7292196 A	07-05-1997
		CN 1202907 A	23-12-1998
		CZ 9801111 A	16-09-1998
		WO 9714716 A	24-04-1997
		EP 0856007 A	05-08-1998
		NO 981752 A	16-06-1998
		PL 327238 A	07-12-1998
DE 19725368 A	17-12-1998	NONE	
EP 844252 A	27-05-1998	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)



フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 P	19/08	A 6 1 P	19/10
	19/10		37/06
	37/06	A 6 1 K	37/02
(71)出願人	Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt, Federal Republic of Germany		
(72)発明者	ニース、ベアトルト ドイツ連邦共和国 デー-64407 フレン キシュークルムバッハ バーンホフシュト ラーセ 27		
(72)発明者	フィンジンガー、ディアーク ドイツ連邦共和国 デー-80933 ミュン ヘン グローマンシュトラーセ 57		
(72)発明者	ジョーнкチューク、アールフレイト ドイツ連邦共和国 デー-64295 ダルム シュタット シェパリー 57		
(72)発明者	ケスラー、ホルスト ドイツ連邦共和国 デー-65842 シュヴ ァールバッハ フリードリッヒーシュト ルツァーシュトラーセ 53		
(72)発明者	カーントレーナー、マルティン ドイツ連邦共和国 デー-85354 フライ ジンク プランタゲンヴェーク 37		
F ターム(参考)	4C084 AA06 AA07 BA01 BA09 BA10 BA17 BA28 CA59 NA14 ZA402 ZA452 ZA542 ZA972 ZB082 ZB112 ZB212 ZC412 4H045 AA10 AA20 AA30 BA13 BA14 BA35 EA20 EA23 FA41 FA52		